

# Гестагены в программах вспомогательных репродуктивных технологий

А.Г. Сыркашева✉, Я.А. Петросян, Н.В. Долгушина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

✉\_a\_syrkasheva@oparina4.ru

## Аннотация

**Обоснование.** Медикаментозная поддержка лютеиновой фазы (ЛФ) является важным этапом эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Цель.** Представить современные данные относительно эффективности гормональной поддержки ЛФ при проведении циклов ВРТ, а также провести сравнительный анализ эффективности различных гестагенных препаратов.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 8 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

**Результаты.** Медикаментозная поддержка ЛФ цикла становится необходимым этапом лечения бесплодия в различных программах ВРТ. Хотя инъекции препарата хорионического гонадотропина человека в течение посттрансферного периода приводят к активации синтеза эндогенных стероидных гормонов, в настоящее время предпочтение отдается использованию экзогенных гормонов вследствие отсутствия влияния на риск развития синдрома гиперстимуляции яичников.

**Заключение.** Многообразие различных препаратов прогестерона сочетается с отсутствием алгоритмов их использования при различных клинических ситуациях. Требуется проведение дальнейших исследований по оценке эффективности препаратов прогестерона, в том числе в различных подгруппах пациенток.

**Ключевые слова:** бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, гестагены.

**Для цитирования:** Сыркашева А.Г., Петросян Я.А., Долгушина Н.В. Гестагены в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2019; 21 (2): 76–79. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190238

Review

## Gestagens in assisted reproductive technology programs

Anastasia G. Syrkasheva✉, Yana A. Petrosyan, Natalia V. Dolgushina

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉\_a\_syrkasheva@oparina4.ru

## Abstract

**Background.** Luteal phase (LP) drug support is an important step in assisted reproductive technology (ART) programs efficacy.

**Aim.** To present up-to-date data on an efficacy of LP hormonal support during ART cycles as well as to conduct a comparative analysis of various gestagen drug effectiveness.

**Materials and methods.** To write this review domestic and foreign publications were searched in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 8 years. The review includes articles from peer-reviewed literature.

**Results.** LP drug support becomes an essential step in infertility treatment in various ART programs. Although human chorionic gonadotropin drug injections in the posttransfer period leads to an activation of endogenous steroid hormones synthesis, exogenous hormones use is currently preferred because of not having a risk of ovarian hyperstimulation syndrome.

**Conclusions.** The variety of progesterone drugs is accompanied by a lack of algorithms for their use in various clinical situations. Further studies are required to evaluate progesterone drugs efficacy for various subgroups of patients.

**Key words:** infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, gestagens.

**For citation:** Syrkasheva A.G., Petrosyan Ya.A., Dolgushina N.V. Gestagens in assisted reproductive technology programs. Gynecology. 2019; 21 (2): 76–79. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190238

## Введение

В течение последних нескольких десятилетий распространённость бесплодия и субфертильности значительно увеличилась, в первую очередь в развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день около 15% супружеских пар во всем мире испытывают трудности с зачатием ребенка, что в абсолютных цифрах составляет около 70 млн пар. Следовательно, увеличивается потребность в применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для достижения беременности у пациентов с бесплодием.

Одним из наиболее значимых достижений репродуктивной медицины последних лет стала разработка различных протоколов стимуляции функции яичников с целью индукции роста и развития одного или нескольких преовуляторных фолликулов для получения зрелых ооцитов и достижения беременности как при наличии ановуляции, так и при необходимости проведения программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В естественном цикле эндометрий готовится к имплантации эмбриона под влиянием стероидных гормонов, продуцируемых клетками фолликула. Пик лютеинизирующего гормона в середине менструального цикла приводит не

только к созреванию ооцита и разрыву преовуляторного фолликула, но и к трансформации клеток гранулезы. В результате лютеинизации клеток гранулезы начинается синтез прогестерона – гормона, который обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия и создает необходимые для полноценной имплантации эмбриона условия. После имплантации секреция прогестерона продолжается не только клетками яичника, но и клетками синцитиотрофобласта, а затем формирующейся плацентой.

Синергическое действие эстрадиола и прогестерона необходимо для адекватного роста и трансформации эндометрия. Эндометрий является органом-мишенью для обоих стероидных гормонов, и прогестерон необходим для адекватной секреторной трансформации эндометрия, пролиферация которого наступает в результате действия эстрадиола. Основную роль в поддержании адекватного роста эндометрия, имплантации эмбриона и пролонгировании беременности играет оптимальное соотношение между эстрогенами и прогестероном.

Предполагается, что большинство циклов ВРТ сопровождается формированием недостаточности лютеиновой фазы (ЛФ) цикла, особенно при проведении стимуляции супер-овуляции или программы криопереноса эмбрионов [1]. По-

этому препараты гестагенов имеют широкое применение у женщин с бесплодием при проведении ВРТ. Прогестерон является эндогенным стероидным гормоном, поэтому препараты прогестерона не имеют каких-либо известных рисков при длительном использовании (начиная с перiovуляторного периода и затем в течение I триместра гестации). Более того, во многих клинических исследованиях показана безопасность назначения гестагенов при более длительном приеме во время беременности [2].

В обзоре литературы будут представлены современные данные относительно эффективности гормональной поддержки ЛФ при проведении циклов ВРТ, а также представлен сравнительный анализ эффективности различных гестагенных препаратов.

### Гестагены и внутриматочная инсеминация

Внутриматочная инсеминация (искусственная инсеминация – ИИ) – медицинская технология, представляющая собой внутриматочное введение свежей или размороженной спермы мужчины. Основными показаниями для проведения ИИ спермой супруга являются наличие субфертильной спермы, бесплодие цервикального происхождения, вагинизм или эякуляторно-сексуальные расстройства. Основными показаниями для проведения ИИ спермой донора являются отсутствие полового партнера у пациентки, а также наличие азооспермии и/или наследственных заболеваний у супруга. Помимо описанных факторов, эффективность внутриматочной инсеминации зависит от полноценности ЛФ менструального цикла. Поскольку проведение ИИ возможно в естественном менструальном цикле или с применением мягких протоколов индукции овуляции (не приводящих к значительному повышению уровня эндогенных стероидных гормонов), вопрос о рутинном назначении гестагенов в циклах ИИ остается предметом дискуссии.

В 2011 г. группа исследователей из Египта проанализировали эффективность 256 циклов ИИ с индукцией овуляции низкими дозами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в зависимости от наличия или отсутствия поддержки ЛФ. В результате кумулятивная частота наступления беременности (число беременностей на 1 пациентки) была значительно выше в группе пациенток с поддержкой ЛФ гестагенами (54,9 и 35,2% соответственно,  $p=0,016$ ). При этом частота наступления беременности на 1 цикл ИИ значимо не различалась в группах сравнения (29,5 и 19,9% соответственно,  $p=0,07$ ). Также авторы отмечают более низкую частоту ранних репродуктивных потерь в группе пациенток с назначением гестагенов [3].

В другом исследовании изучали эффективность ИИ спермой супруга при бесплодии неясного генеза в зависимости от схемы индукции овуляции. В результате частота наступления беременности была выше при использовании рекомбинантного ФСГ по сравнению с кломифена цитратом, однако назначение гестагенов после овуляции не влияло на эффективность процедуры [4]. Следует отметить, что в данном исследовании были включены пациентки с бесплодием неясного генеза, которые являются одной из наиболее сложных категорий пациенток.

### Гестагены и ЭКО

Возможными причинами недостаточности ЛФ у пациенток в программе ЭКО являются суперфизиологические уровни эстрогенов в результате стимуляции суперовуляции, а также неадекватные уровни гонадотропных гормонов для стимуляции продукции гестагенов в ЛФ цикла (в результате использования триггера овуляции). Кроме того, доподлинно не известна частота встречаемости недостаточности ЛФ у женщин с бесплодием. Именно поэтому в большинстве циклов ВРТ используется медикаментозная поддержка ЛФ, целью которой является повышение частоты имплантации, клинической беременности и снижение частоты ранних репродуктивных потерь.

Существуют два различных подхода для медикаментозной поддержки ЛФ. Первый подход включает в себя пря-

мое назначение стероидных гормонов (различных препаратов прогестерона и эстрадиола, а также комбинации препаратов). Второй подход подразумевает назначение препаратов, активирующих синтез эндогенных стероидных гормонов – инъекции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Сравнительная эффективность данных подходов является предметом дискуссии [1]. Одним из существенных недостатков второго подхода является повышение риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, если речь идет о поддержке ЛФ в цикле стимуляции суперовуляции [5, 6]. Согласно современным данным, использование препаратов ХГЧ неоправданно для поддержки ЛФ индуцированного цикла независимо от использованного триггера овуляции [7].

Таким образом, гормональная поддержка ЛФ является неотъемлемой частью программы ЭКО с контролируемой овариальной стимуляцией. В различных клинических исследованиях продемонстрирована эффективность поддержки ЛФ препаратами гестагенов по сравнению с плацебо, а также сравнимая эффективность приема гестагенов и инъекций ХГЧ для индукции синтеза эндогенного прогестерона [8].

### Гестагены в программах криопереноса эмбрионов

При проведении криопротоколов, как правило, назначается циклическая гормональная терапия для подавления роста собственного фолликула и создания оптимальных условий для имплантации размороженного эмбриона. Кроме этого, циклическая гормональная терапия является методом выбора для пациенток с нерегулярным менструальным циклом или с преждевременной недостаточностью яичников. Учитывая отсутствие эндогенного прогестерона, пациенткам в циклах криопереноса и циклах ЭКО с ооцитами донора необходима фармакологическая поддержка. Однако схема введения гестагенов и тип используемого препарата в отсутствие собственного фолликула остаются предметом дискуссии.

Число циклов ЭКО с криоконсервированными эмбрионами и циклов ЭКО с ооцитами донора неуклонно увеличивается с каждым годом, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данной области и создания алгоритмов проведения циклической гормональной терапии в циклах криопереноса эмбрионов.

В 1980-х годах было показано, что уровень прогестерона в фертильном менструальном цикле находится в относительно узком диапазоне (28–53 нмоль/л), и, напротив, уровень прогестерона в циклах с отсутствием зачатия находится в крайне широком диапазоне значений. Это может означать, что оптимальные условия для имплантации эмбриона находятся в рамках узкого «окна» сывороточного прогестерона [9].

На сегодняшний день нет доказательных данных относительно оптимального уровня «лютеинового» прогестерона, необходимого для имплантации эмбриона и пролонгирования I триместра беременности. Более того, концентрация прогестерона в сыворотке не обязательно напрямую отражает процессы созревания эндометрия, а тем более концентрацию различных рецепторов к стероидным гормонам.

Также следует учитывать особенности фармакодинамики различных препаратов гестагенов, которые могут в различной степени и в различные сроки оказывать влияние на уровень сывороточного прогестерона, что особенно важно в отсутствие эндогенного прогестерона.

### Различные препараты гестагенов в клинической практике

Необходимость широкого использования препаратов гестагенов у пациенток с бесплодием не вызывает сомнений. Однако единых протоколов для выбора того или иного препарата в конкретной клинической ситуации не существует и сегодня. Теоретически введение прогесте-

рона может быть осуществлено различными способами: перорально, перкутанно, внутримышечно, интравагинально и интравектально, интраназально. Однако наибольшее распространение в клинической практике получили препараты для перорального и интравагинального приема.

Несмотря на всю многогранность своего действия, изначально прогестерон был доступен только в форме ампул для внутримышечных инъекций. Препарат показал свою высокую эффективность, однако инъекции были болезненными. Часто наблюдали побочные эффекты в виде формирования абсцессов и их инфицирования [10].

Затем был разработан дидрогестерон – синтетический препарат прогестерона с высокой биодоступностью при пероральном приеме. Пероральный прием препарата гораздо лучше переносится пациентками по сравнению с внутримышечными инъекциями [11].

Появление техники изготовления микронизированного прогестерона способствовало возможности абсорбции препаратов. Действие микронизированного прогестерона сопоставимо с действием натурального [12].

Недостатком пероральных препаратов прогестерона может являться эффект первичного прохождения через печень, что, во-первых, нежелательно для пациенток с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а во-вторых, может снижать эффективность препаратов, повышая риск развития вагинальных кровотечений и ранних репродуктивных потерь [13]. Достоинствами являются: отсутствие андрогенной активности, высокая биоактивность, снижение иммунологической толерантности беременности и отсутствие побочных эффектов от вагинального введения.

Вагинальные формы прогестерона обладают сопоставимой эффективностью по сравнению с инъекционными препаратами (сопоставимая частота развивающихся беременностей и родов). Их достоинствами являются: отсутствие эффекта первичного прохождения через печень и снижение риска побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Стандартные вагинальные формы лекарственных препаратов (растворы, суспензии, гели, свечи, крема) являются недорогими и простыми в использовании, однако их основная проблема – короткое время пребывания во влагалище, что вызывает необходимость неоднократного приема в течение дня. Поэтому предметом для изучения в последние годы явилось создание новой лекарственной системы, позволяющей увеличить время пребывания и стойкость гормональных препаратов, что достигается за счет использования мукоадгезивного состава [14]. Преимуществом биоадгезивного геля является выделение прогестерона с относительно постоянной скоростью в течение длительного времени, что на практике позволяет вводить препарат однократно в течение 24 ч.

Во многих исследованиях проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности вагинального биоадгезивного геля по сравнению с другими препаратами прогестерона. В рандомизированном клиническом исследовании группы авторов из Чехии было показано, что профиль эффективности и безопасности не отличается при использовании биоадгезивного геля по сравнению с вагинальным применением микронизированного прогестерона, однако гель гораздо лучше переносился пациентками [12]. Авторы рекомендуют биоадгезивный гель для более широкого клинического использования. Аналогичные данные получены исследователями из Швеции и Дании [8].

В другом исследовании показана высокая эффективность биоадгезивного геля в качестве циклической гормональной терапии в программах ЭКО с криоконсервированными эмбрионами (проводилось сравнение с внутримышечными инъекциями прогестерона) [15]. Существует мнение, что увеличение рекомендованной ежедневной дозы биоадгезивного геля приводит к значимому снижению риска вагинальных кровотечений, повышению частоты наступления клинической беременности и родов [9].

Существует и противоположная точка зрения. Группа исследователей из Хорватии показали, что удовлетворенность

и переносимость была существенно выше в группе пациенток, принимавших дидрогестерон, по сравнению с группой пациенток, использовавших биоадгезивный гель. Частота развития таких побочных эффектов, как головная боль, сонливость, тошнота/рвота, вздутие живота, была сравнима в группах, однако пациентки в группе биоадгезивного геля чаще отмечали эпизоды вагинального кровотечения, зуд и дискомфорт в промежности [11]. Американские репродуктологи показали, что эффективность биоадгезивного геля значительно снижается после половых контактов, что может повлечь за собой развитие вагинального кровотечения. Кроме того, абсорбция препарата может вызывать побочные эффекты у мужчин: снижение либидо, сексуальные нарушения и т.д. [16]. Однако следует отметить, что биоадгезивный вагинальный гель был разработан для использования пациентками с бесплодием в программах ВРТ – в тот период, когда половые контакты не рекомендуются в течение всего срока гормональной поддержки ЛФ.

## Заключение

Медикаментозная поддержка ЛФ цикла становится необходимым этапом лечения бесплодия в различных программах ВРТ. Хотя инъекции препарата ХГЧ в течение посттрансферного периода приводят к активации синтеза эндогенных стероидных гормонов, в настоящее время предпочтение отдается использованию экзогенных гормонов вследствие отсутствия влияния на риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Многообразие различных препаратов прогестерона сочетается с отсутствием алгоритмов их использования при различных клинических ситуациях. Требуется проведение дальнейших исследований по оценке эффективности препаратов прогестерона, в том числе в различных подгруппах пациенток.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литературные ссылки

1. Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted. *Reprod Biomed Online*. Elsevier Ltd, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.02.001>
2. Messen T, Young S. HHS Public Access. *Obs Gynecol Clin North Am* 2015; 25 (4): 368–79.
3. Maher MA. Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157 (1): 57–62.
4. Karadag B, Dilbaz B, Karcaaltincaba D et al. The effect of luteal-phase support with vaginal progesterone on pregnancy rates in gonadotropin and clomiphene citrate/intra-uterine insemination cycles in unexplained infertility: A prospective randomised study. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2016; 36 (6): 794–9.
5. Elgindy EA, Sibai H, Mostafa MI et al. Towards an optimal luteal support modality in agonist triggered cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod England* 2018; 33 (6): 1079–86.
6. Мартазанова Б.А., Мишиева Н.Г., Ведихина И.А. и др. Гормональный профиль после замены триггера овуляции у женщин с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников. *Акушерство и гинекология*. 2015; 6: 84–90. [Martazanova B.A., Mishieva N.G., Vedikhina I.A. et al. Gormonal'nyi profil' posle zameny triggera ovuliatcii u zhenshchin s vysokim riskom razvitiia sindroma giperstimuliatcii iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 6: 84–90 (in Russian).]
7. Benadiva C, Engmann L. Luteal phase support after gonadotropin-releasing hormone agonist triggering: does it still matter? *Fertil Steril United States* 2018; 109 (5): 763–7.
8. Bergh C, Lindenberg S. A prospective randomized multicentre study comparing vaginal progesterone gel and vaginal micronized progesterone tablets for luteal support after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2012; 27 (12): 3467–73.
9. Alsbjerg B, Polyzos NP, Elbaek HO et al. Increasing vaginal progesterone gel supplementation after frozen-thawed embryo transfer signifi-

- cantly increases the delivery rate. *Reprod Biomed Online* 2013; 26 (2): 133–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.10.012>
10. Silverberg KM, Vaughn TC, Hansard LJ et al. Vaginal (Crinone 8%) gel vs. intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in in vitro fertilization: A large prospective trial. *Fertil Steril* 2012; 97 (2): 344–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.018>
11. Tomic V, Tomic J, Klaic DZ et al. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: Randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 186: 49–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.002>
12. Michnova L, Dostal J, Kudela M et al. Vaginal use of micronized progesterone for luteal support. A randomized study comparing Utrogestan(R) and Crinone(R) 8. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161 (1): 86–91.
13. Tomic V, Tomic J, Klaic DZ. Oral micronized progesterone combined with vaginal progesterone gel for luteal support. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27 (12): 1010–3.
14. Campaña-Seoane M, Peleteiro A, Laguna R, Otero-Espinar FJ. Bioadhesive emulsions for control release of progesterone resistant to vaginal fluids clearance. *Int J Pharm* 2014; 477 (1–2): 495–505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.066>
15. Wang Y, He Y, Zhao X et al. Crinone gel for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles: A prospective randomized clinical trial in the Chinese population. *PLoS One* 2015; 10 (7): 1–9.
16. Merriam KS, Leake KA, Elliot M et al. Sexual absorption of vaginal progesterone: A randomized control trial. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 685281. DOI: 10.1155/2015/685281

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Сыркашева Анастасия Григорьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a\_syrkasheva@oparina4.ru

**Петросян Яна Аршавиловна** – аспирант отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Yana\_petrosyan86@mail.ru

**Долгушина Наталия Витальевна** – д-р мед. наук, рук. службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. В.И.Кулакова». E-mail: n\_dolgushina@oparina4.ru

**Anastasia G. Syrkasheva** – Cand. Sci. (Med.), V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a\_syrkasheva@oparina4.ru

**Yana A. Petrosyan** – Graduate Student, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Yana\_petrosyan86@mail.ru

**Natalia V. Dolgushina** – D. Sci. (Med.), V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n\_dolgushina@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.06.2019